 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.12.26 J South Med Univ, 2016, 36(12): 1737-1739

病例报告

白塞病进展累及中枢神经1例报告

陈 永[1],陆 芳[2],管剑龙[1]
复旦大学附属华东医院[1]免疫风湿科,[2]影像科,上海 200040

摘要: 白塞病是系统性血管炎性疾病,易发生血管栓塞,可累及脑实质和血管。本文回顾1例白塞病患者忽视了"三级预防"即既病防变,出院后迅速累及中枢神经病案,总结经验教训,对有发生血管栓塞高风险因素的白塞病患者需要及时干预。
关键词: 白塞病;血管炎;核磁共振;三级预防

Progression of Behcet's disease with brain involvement: a case report

CHEN Yong[1], LU Fang[2], GUAN Jianlong[1]
[1]Department of Rheumatology, [2]Department of Radiology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Abstract: Behcet's disease is a condition characterized by systemic vasculitis liable to thrombosis, and may involve the parenchyma and blood vessels in the brain. We report a case of Behcet's disease that progressed into central neural system involvement rapidly due to failure of tertiary prevention. This case demonstrates the importance of management of the high risk factors of thrombosis and timely prevention of disease progression.
Key words: Behcet's disease; vasculitis; magnetic resonance imaging; tertiary prevention

1 临床资料

患者男,36岁,4年前开始无明显诱因,反复发作口腔溃疡,好转或愈合不久再发,经年不断。2月前患者进食海鲜后诱发外阴溃疡,随后又发作过2次,累及阴囊皮肤,直径10 mm,伴左膝关节疼痛。未经过正规治疗,疗效不佳。诊断为"白塞病"收入我院风湿科。入院查体:神智清楚,口腔溃疡5枚分布于舌、唇和颊,直径5 mm左右,疼痛。心、肺、腹部查体无特殊,神经系统查体无异常。血液检查示,血常规提示轻度缺铁性贫血,ESR:90 mm/h,CRP:4.1 mg/L。生化:肝肾功、血糖正常。凝血功能:凝血酶原时间(PT):13.1 s(正常参考值:9-13)、PT标准化比值1.1(正常参考值:2-4)、活性度、APTT、APTT比值、纤维蛋白原、TT凝血酶时间、D-二聚体均正常。RF:56.1 IU/ml(正常参考值:0-15),各种自身免疫抗体、抗"o"均正常。头颅MRI未见明显异常。肠镜示降结肠0.6 cm×0.6 cm息肉,因患者PT延长,未予摘除。心脏彩色多普勒超声:二尖瓣轻度反流,未见节段性室壁运动异常。患者住院期间完善相关检查,并未发现累及重要脏器依据,经激素、沙利度胺、硫酸羟氯喹等调节免疫及对症支持治疗后,口腔溃疡消褪、ESR正常后好转出院。

但患者出院后一周,因突然"双下肢乏力、言语不清"就诊于当地三级医院,查头颅MRI显示,颅内脑梗塞灶形成(图1)。具体诊治不详,住院1月余方好转出院。回顾患者病史发现收入我院时HDL-C:1.07 mmol/L(偏低,正常参考值:1.16~1.42)、载脂蛋白B: 0.92 g/L、载脂蛋白A1: 0.91 g/L(正常参考值:1.0~1.6)、脂蛋白a:1074 mg/L(正常参考值:<300)、血小板聚集93.2%(正常参考值:35~75)。颈动脉椎动脉彩色多普勒超声:未见异常。四肢血管彩色多普勒超声:右侧股动脉分叉口见多个强回声,大者3.7 mm×4.0 mm,提示右侧股动脉分叉口多发硬化斑块形成(图2)。

2 讨论

白塞病是一种慢性、复发性的系统性血管炎性疾病。主要表现为复发性口腔-生殖器溃疡、眼炎及皮肤损害,亦可累及关节、血管、胃肠及神经系统[1]。慢性炎症病程中可见复发缓解交替。白塞病可导致静脉或动脉病变,血管累及是白塞病致残和致死的重要因素。血管的炎症反应与血栓形成密切相关。血管内皮炎症损伤导致血栓形成,且与病情活动度相关[2]。其中,血管损伤部位的血小板集聚对凝血及血栓形成有重要作用。

收稿日期:2016-05-17
基金项目:上海卫生系统第二批重要疾病联合攻关重点项目(2014ZYJB0010)
作者简介:陈 永,博士研究生,E-mail: 417033196@qq.com
通信作者:管剑龙,主任医师,教授,E-mail: guanjianlong@medmail.com.cn

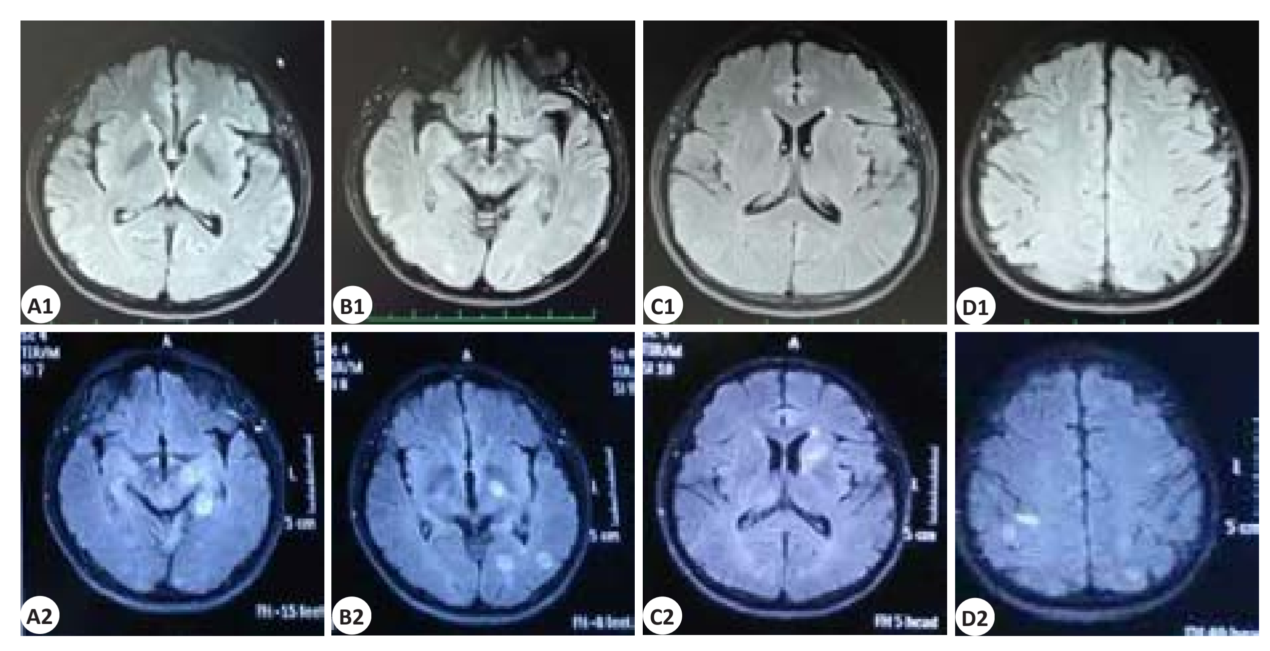


图1 BD累及中枢神经前(*A1-D1*)、累及后(*A2-D2*)头颅MRI对比

Fig.1 MRI of the case with Behcet's disease before (*A1-D1*) and after (*A2-D2*) brain involvement. *A1-D1*: T1WI showed complete structure of brain without lesions; *A2-D2*: T2Flair array shows multiple spots or flak foci with increased signal intensity



图2 右侧股动脉分叉口多发硬化斑块形成

Fig.2 Arteriosclerosis in the bifurcate orifice of the right femoral artery.

血管损伤部位的可溶性受体激动剂启动了血小板的集聚,以及栓子的形成。Carberry等[3]研究发现血流动力学的改变是影响血小板聚集的重要因素。在血管炎症损伤的情况下,平圆形血小板集聚渐进稳定血栓。平圆形血小板更容易吸附于血栓下游的低血流切变区域。白塞病的静脉损伤比较常见,有时可作为诊断依据之一,有时甚至是疾病的首发症状,尤其是年轻患者中。累及浅表血管常是永久性的。累及静脉也是非特异性超敏反应、结节红斑和眼炎表现的机制。各级静脉均可累及,尤其是易于形成栓塞的血管:上、下腔静脉,髂股静脉等。较为少见的部位包括:肝门静脉、颅内静脉[4]。白塞病患者促炎因子如TNF-a,IL-6表达升高与胰岛素抵抗相关,从而存在一系列代谢综合征表现,认为BD患者的代谢紊乱可能是导致血管内皮功能不全的危险因素,而糖代谢改变及胰岛素抵抗促进了患者代谢综合征的发生。

一般认为神经白塞病(neuro-Behcet disease, NBD)发生率相对较低,但预后较差。NBD以男性更为常见,发生率为5%~30%。可累及实质或非实质。脑实质型NBD包括静脉窦栓塞、好发于脑干、间脑、大脑半球和脊髓,表现为脑膜脑炎,被认为与小血管炎相关,脑脊液检查可发现淋巴细胞增多、蛋白质升高。非实质型NBD静脉窦血栓、动脉栓塞或血管瘤,颅内静脉窦血栓是形成于大静脉的血管炎,为血管性NBD的主要形式。MRI是诊断NBD的首选,可表现为T1加权像等或低信号,T2加权像高信号[5]。针对实质型NBD推荐使用糖皮质激素联合免疫抑制剂,针对静脉窦栓塞推荐使用糖皮质激素联合抗凝剂。NBD的治疗可以分为两个阶段:急性发作期的治疗和预防复发。急性发作期可静脉使用大剂量糖皮质激素,随后根据类型及严重程度口服维持6~12个月。可采用免疫抑制剂预防复发,口服药诸如硫唑嘌呤、麦考酚酯、甲氨喋呤是最常用的[6];对于难治性病例或不能耐受者可采用环磷酰胺、干扰素-α或抗TNF-α单克隆抗体,如英夫利昔、依那西普或阿达木单抗。近来研究表明新药如塔西单抗、康纳单抗和阿那白滞素等通过抑制IL-1和IL-6通路发挥生物学效应,可作为进展或复发患者的备选药物[7]。

对于BD合并大血管栓塞是否使用抗凝治疗尚无

定论。超过87%的以色列和美国风湿病专家以及40%~44%的土耳其专家会对有静脉栓塞的患者在诊断时即给予抗凝药。56%的美国医生及45%的以色列医师会开出华法林，而只有5%~18%的土耳其医生会开出此方案。针对心内血栓形成，96%美国、94%以色列及60%土耳其的美国风湿科专家会在诊断时给予华法林，其中70%、39%和33%的医生会推荐患者终身服用[8]。

在临床工作中，我们遇到的NBD患者并不罕见，积累了一定NBD治疗经验。该例患者入院完善相关检查后发现血小板聚集率明显增高，HDL-C降低、载脂蛋白A1轻度降低、脂蛋白明显升高，并且存在右侧股动脉分叉口多发硬化斑块形成，故曾给予阿司匹林短暂口服。但患者肠镜检查时因PT稍延长（13.1 s）未予摘除息肉，嘱停用阿司匹林，且出院时未予重视。出院后一周，患者突发言语障碍、肢体轻瘫，MRI发现脑血管栓塞，考虑白塞脑病。如该患者加用小剂量阿司匹林，不仅是针对白塞病的治疗、预防血栓或白塞脑病的形成，对治疗该患者的结肠息肉、存在的关节痛亦有效。如若重视三级预防，即"既病防变"，可能在一定程度上避免该不良事件发生。

参考文献：

[1] 陈 永, 管剑龙. 调节性T细胞与白塞病[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2016, 37(2): 116-21.

[2] Katz OB, Brenner B, Horowitz NA. Thrombosis in vasculitic disorders-clinical manifestations, pathogenesis and management[J]. Thromb Res, 2015, 136(3): 504-12.

[3] Nesbitt WS, Westein E, Tovar-Lopez FJ, et al. A shear gradient-dependent platelet aggregation mechanism drives thrombus formation[J]. Nat Med, 2009, 15(6): 665-73.

[4] WB, Le Thi Huong DU, Jc P, et al. Venous thrombosis in Behcet's disease[J]. J Mal Vasc, 1988, 13(3): 240-4.

[5] Borhani-Haghighi A, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro-Behcet disease-A review[J]. Neurologist, 2005, 11(2): 80-9.

[6] Hirohata S, Kikuchi H, Sawada TA, et al. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behcet's disease[J]. J Neurol Sci, 2015, 349(1/2): 143-8.

[7] Borhani HA, Pourmand R, Nikseresht A. Neuro-Behcet disease.a review[J]. Neurologist, 2005, 11(2): 80-9.

[8] Gungen AC, Coban H, Aydemir Y, et al. Consider behcet's disease in young patients with deep vein thrombosis[J]. Respir Med Case Rep, 2016, 18: 41-4.

（编辑：吴锦雅）